

Die Erfindung betrifft ein biokompatibles Blockcopolymer, enthaltend das Polykondensationsprodukt eines Diols und einer weiteren Komponente ausgewählt aus der Gruppe von des gleichen Diol, einem α,ω -Dihydroxy-polyester oder
5 einem α,ω -Dihydroxy-polyether. Ausserdem betrifft die Erfindung neben den üblichen Anwendungen von Polyurethanen ein medizinisches Implantat, enthaltend das Blockcopolymer, die Verwendung des Blockcopolymers zur Herstellung eines medizinischen Implantats, sowie ein Diol
10 und das Verfahren zur Herstellung desselben. Soweit der Ausdruck Medizin verwendet wird, wird darunter sowohl Human- als auch Veterinärmedizin verstanden.

Die Zahl der in der Praxis eingesetzten biokompatiblen Polymere für medizinische Implantate ist überraschend
15 klein. Dies ist, ausser auf das Problem der Verträglichkeit, einerseits auf die hohen technischen Anforderungen bezüglich mechanischer Festigkeit, Sterilisierbarkeit, biologischer Abbaubarkeit und andererseits auf die Vielzahl verschiedener
20 administrativer Vorschriften in den einzelnen Ländern zurückzuführen. Gerade die biologische Abbaubarkeit eines solchen Polymers stellt immense Anforderungen, da die gewünschte Abbaubarkeitsrate von der Verwendung stark abhängig ist.

25 Aus EP 0 196 486 ist ein biokompatibles Blockcopolymer bekannt, das als medizinisches Implantat verwendet werden kann. Dieses Blockcopolymer weist eine kristalline und eine amorphe Komponente auf. Die Abbaubarkeit dieser Blockcopolymere ist jedoch nicht für alle Anwendungen
30 rasch genug.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Schaffung eines neuen Polymers mit schnellerer Abbaubarkeit und nicht

- 2 -

wesentlich veränderten biologischen Eigenschaften.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es ausserdem, ein Polymer bereitzustellen, das ausserhalb des Körpers gut abbaubar ist.

- 5 Diese Aufgabe wird durch das Blockcopolymer nach Anspruch 1 gelöst. Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind in den Ansprüchen 2-18 und in der Beschreibung beschrieben.

- Es wurde festgestellt, dass das biokompatible
10 Blockcopolymer und das Diol eine ausgesprochen gute Biokompatibilität aufweisen. Ausserdem kann durch den Einbau der Glycolid- oder Diglycolid-Einheiten die hydrolytische und biologische Abbaubarkeitsrate des erfindungsgemässen biokompatiblen Blockcopolymers und des
15 Diols gesteuert werden. Die Abbaubarkeit des erfindungsgemässen Blockcopolymers ausserhalb des Körpers kann nebst dem Einbau von Glycolid- oder Diglycolid-Einheiten durch (L,L)-Dilactid, (D,D)-Dilactid, (D,L)-Dilactid oder Mischungen davon erhöht werden. Da das Diol
20 aus α - und/oder β -Hydroxyalkanoaten aufgebaut ist, werden beim Abbau dessen toxisch unbedenkliche Metaboliten gebildet. Intermediär werden feste Partikel gebildet, die relativ klein sind und mittels Phagozytose aus dem Körper eliminiert werden. Die Grösse der wasserunlöslichen
25 Partikel wird durch den Einbau der Diglycolid- oder Glycolideinheiten reduziert, wodurch die Phagocytose der Partikel erleichtert und beschleunigt wird. Anwendungen im nichtmedizinischen Bereich sind beispielsweise Verpackungsmaterialien und Baumaterial.
- 30 Durch den Einbau des Diols in die erfindungsgemässen Blockcopolymere ist es möglich die Abbaurate der kristallinen Komponente zu beeinflussen. Die Abbaubarkeit

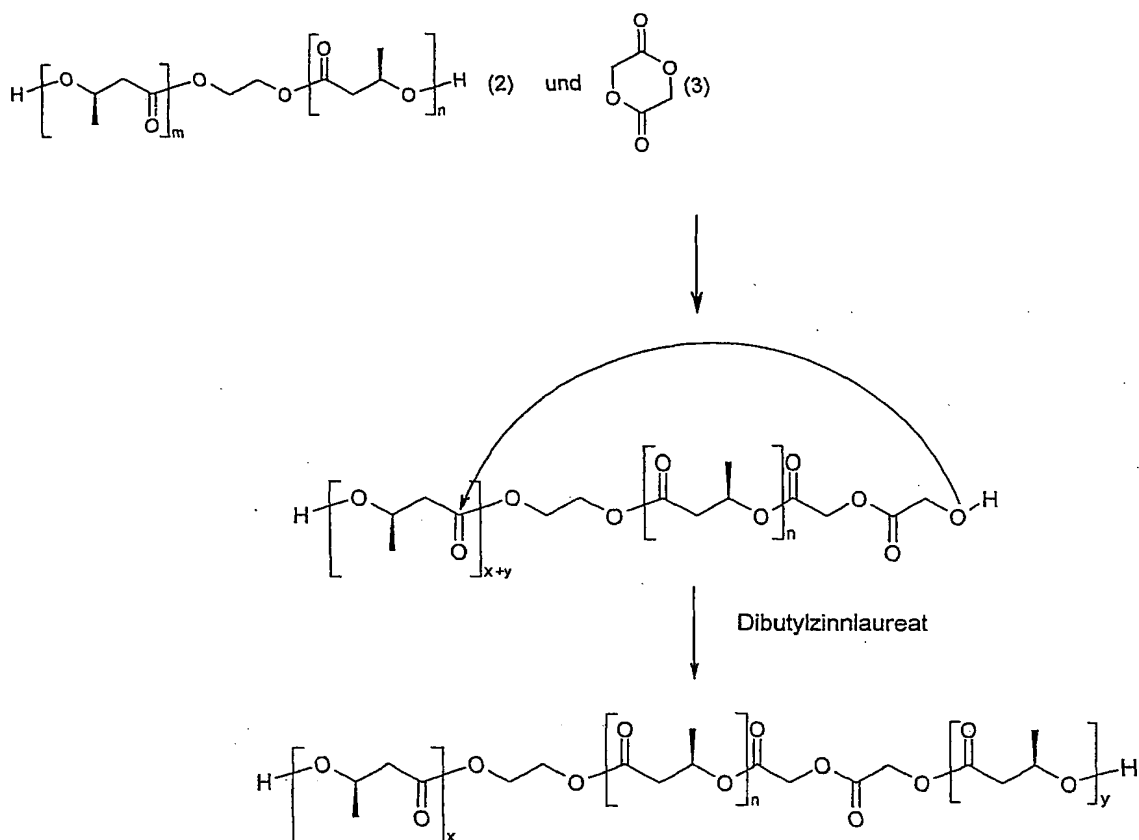
im Körper wird nur durch den Einbau der Glycolid- oder Diglycolid-Einheiten gesteuert. Mithin ist es möglich, die Abbaubarkeit solcher Blockcopolymere über die kristalline Komponente alleine, die amorphe Komponente alleine oder
5 beide Komponenten zusammen zu steuern.

Das erfindungsgemäße Blockcopolymer ist erhältlich durch lineare Polykondensation eines Diols mit einer weiteren Komponente ausgewählt aus der Gruppe des gleichen Diols, einem α,ω -Dihydroxypolyester oder einem α,ω -
10 Dihydroxypolyether in Anwesenheit von Diisocyanat, Disäurehalogenid oder Phosgen. Durch die Verknüpfung dieser Komponenten werden mit Diisocyanat Polyurethane, mit Disäurehalogenid Polyester und mit Phosgen Polycarbonate erhalten.

15 Das Diol (1) ist erhältlich durch Transesterifikation von α,ω -Dihydroxy-[oligo(3-(R)-hydroxybutyrat)-ethylen-oligo-(3-(R)-hydroxybutyrat)(2)], das nachfolgend als PHB-Diol bezeichnet wird, mit Diglycolid (3) Dilactid oder Caprolacton oder Mischungen davon, wobei die
20 Transesterifikation bevorzugt in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt wird. Im nachfolgenden Reaktionsschema steht m für 1 bis 50, n für 1 bis 50, x+y für 1 bis 50.

Im Falle des Einbaus von Diglycolid entstehen Polymere mit
25 hoher Abbaubarkeitsrate im Körper, wogegen Dilactid- und Caprolacton-Einheiten diese nicht beeinflussen.

- 4 -



- Bevorzuge Katalysatoren sind Transesterifikationskatalysatoren besonders auf der Basis von Zinn, z.B. 5 Dibutylzinndilaureat. Das Diol hat vorzugsweise ein Molekulargewicht von 500 bis 10000 Dalton. Bevorzugt weist das Diol (1) einen totalen Glykolid-Gehalt von bis zu 40 mol%, besonders bevorzugt bis zu 30 mol%, auf. Ein bevorzugtes erfindungsgemässes Diol ist α,ω -Dihydroxy-
- 10 [oligo(3-R-hydroxybutyrat)-stat-glycolid)-ethylen-oligo-(3R)-hydroxybutyrat-stat-glycolid) bzw. die entsprechenden stat-lactid oder stat-caprolactat Verbindungen bei Verwendung von Dilactid oder Caprolacton anstelle von Diglycolid.
- 15 Ein α,ω -Dihydroxypolyester kann beispielsweise durch

Transesterifikation von Poly-[(R)-(3)-hydroxy-buttersäure] beziehungsweise deren Copolymeren mit 3-Hydroxyvaleriansäure mit Ethylenglykol erhalten werden.

Als weitere α,ω -Dihydroxypolyester eignen sich Oligomere
5 der α -, β -, γ - und ω -Hydroxycarbonsäuren und deren
Cooligomeren, die durch ringöffnende Polymerisation von
zyklischen Estern oder Lactonen erhalten werden.
Bevorzugte zyklischen Ester dieser Art sind (L,L)
Dilactid, (D,D)-Dilactid, (D,L)-Dilactid, Diglycolid oder
10 die bevorzugten Lactone wie β -(R)-Butyrolacton, β -(S)-
Butyrolacton, β -rac-Butyrolacton und ϵ -Caprolacton oder
deren Gemische. Die Ringöffnung erfolgt mit aliphatischen
Diolen wie Ethylenglykol oder längerkettigen Diolen. Durch
die stöchiometrisch eingesetzte Menge dieser Dirole wird
15 das Molekulargewicht des erhaltenen Makrodiols bestimmt.

Die ringöffnende Polymerisation der zyklischen Ester oder
Lactone erfolgt vorzugsweise in der Masse in Anwesenheit
eines Katalysators, beispielsweise $\text{SnO}(\text{Bu})_2$ bei 100°C bis
160°C. Die erhaltenen Makrodirole weisen Molekulargewichte
20 von etwa 300-10'000 Dalton auf. Die aus Gemischen von
zyklischen Estern oder Lactonen hergestellten Makrodirole
weisen in Abhängigkeit von der Katalysatormenge eine
Mikrostruktur auf, die in der Verteilung der monomeren
Komponenten zwischen Blockform, statistisch oder
25 alternierend ist. Die Verteilungsstatistik hat einen
Einfluss auf die physikalischen Eigenschaften. Beispiele
solcher durch ringöffnende Polymerisation von zyklischen
Estern und Lactonen in Gegenwart eines Katalysators
erhaltene Ester, die zur Herstellung der Blockcopolymeren
30 verwendet werden können, sind α,ω -Dihydroxy-[poly(L-
lactid)-ethylen-poly(L-lactid)]; α,ω -Dihydroxy-[oligo(3-
(R)-hydroxybutyrat-ran-3-(S)-hydroxybutyrat)-ethylene-

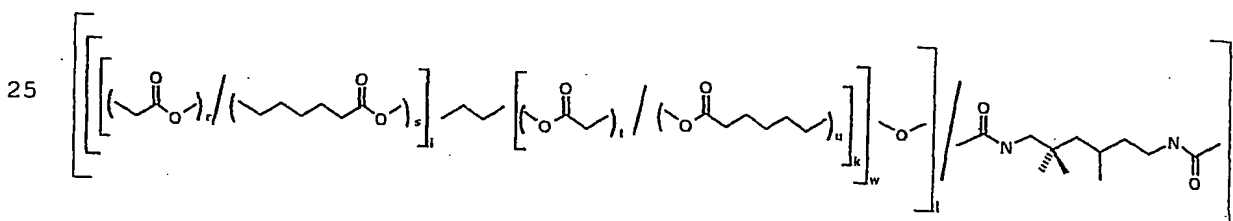
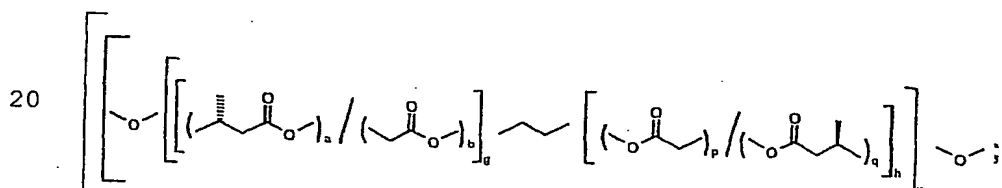
oligo(3-(R)-hydroxybutyrat- ran-3-(S)-hydroxybutyrat)]; α,ω -
 Dihydroxy-[oligo(glycolid-ran- ϵ -caprolacton)-ethylen-
 oligo(glycolid-ran- ϵ -caprolacton)]; α,ω -Dihydroxy-
 [oligo(L)-lactide-ran- ϵ -caprolacton)-ethylen-oligo(L)-
 5 lactid-ran- ϵ -caprolacton)]; α,ω -Dihydroxy-[oligo (L)-
 lactide-ran-glycolid)-ethylen-oligo(L)-lactid-ran-
 glycolide)]; α,ω - Dihydroxy-[oligo(3-(R)-hydroxybutyrat-
 ran-3-(S)-hydroxybutyrat-ran-glycolid)-ethylen-oligo(3-(R)
 hydroxybutyrat-ran-3-(S)-hydroxybutyrat-ran-glycolid)]; α,ω -
 10 Dihydroxy-[oligo-3-(R)-hydroxybutyrat-ran-3-(S)-
 hydroxybutyrat-ran-L-lactid-ethylen-oligo(3-(R)-
 hydroxybutyrat-ran-(S)-hydroxybutyrat-ran-L-lactid)] und
 α,ω -hydroxy-[oligo(3-(R)-hydroxybutyrat-ran-3-(S)-
 hydroxybutyrat-ran- ϵ -caprolacton)-ethylene-oligo(3-(R)-
 15 hydroxybutyrat-ran-3-(S)-hydroxybutyrat-ran- ϵ -
 caprolacton)] .

Die ringöffnende Polymerisation zur Herstellung dieser
 Makrodiole kann auch ohne Katalysator erfolgen. Als
 Diisocyanate für die Herstellung der Polyurethanvariante
 20 der Blockcopolymere eignen sich insbesondere
 Hexamethyldiisocyanat, 2,2,4-
 Trimethylhexamethyldiisocyanat, Cyclohexyl-1,4-
 diisocyanat, Cyclohexyl-1,2-diisocyanat,
 Isophorondiisocyanat, Methylendicyclohexyldiisocyanat und
 25 L-Lysindiisocyanatmethylester.

Für die Herstellung der Polyestervariante der
 Blockcopolymere eignen sich insbesondere Disäurehalogenide
 von Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure,
 Adipinsäure, Pimelinsäure, Korksäure, Azelainsäure,
 30 Trimethyladipinsäure, Sebazinsäure, Dodecadisäure,
 Tetradecandisäure und Hexandecandisäure.

Die Umsetzung zu dem erfindungsgemässen Polymer findet fast quantitativ statt. Überdies wurde festgestellt, dass durch den Einbau der Dilactid-, Diglycolid- und/oder Caprolacton-Einheiten die erfindungsgemässen Polymere in
 5 Methylenchlorid löslich werden. Dadurch können Verunreinigungen durch Filtration abgetrennt werden. Dadurch wird ein kostengünstiges Verfahren bereitgestellt, mit dem das erfindungsgemässe Polymer mit hoher Reinheit hergestellt werden kann.

10 Ein besonders bevorzugtes Blockcopolymer ist Poly[poly[α,ω -Dihydroxy-[oligo(3-(R)-hydroxybutyrat)-stat-glycolid)-ethylen-oligo-(3-(R)-hydroxybutyrat)-stat-glycolid)]alt-2,2,4-trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat]-co-poly[dihydroxy[oligo-glykolid-ran- ϵ -
 15 caprolacton)-ethylen-(oligo-glykolid-ran- ϵ -caprolacton)]alt-2,2,4-trimethylenhexaethylen-1,6-isocyanat] der Formel



wobei $a = 1$ bis 50, $b = 1$ bis 10, $p = 1$ bis 10, $q = 1$ bis
 30 50, $r = 1$ bis 10, $s = 1$ bis 50, $t = 1$ bis 10, $u = 1$ bis 50 und $z = 1$ bis 50 ist. Weitere bevorzugte Polymere sind zu dem oben genannten identisch mit der Ausnahme dass der

Glykolidbaustein des Polymers durch das entsprechende Lactid oder Caprolacton ersetzt wird.

Besonders bevorzugt sind die Glycolid-Einheiten
5 enthaltenden Blockcopolymere und Diole, die in fünf bis sechs Tagen im menschlichen oder im tierischen Körper abbaubar sind. Weitere bevorzugte Blockcopolymere und Diole sind solche, deren Abbau über Monate oder Jahre stattfindet. Die Abbaugeschwindigkeit hängt primär von
10 der Anzahl der Diglycolid- oder Glykolideinheiten ab. Bei Lagerung in einer neutralen Pufferlösung bei 37°C nimmt das Molekulargewicht in Abhängigkeit des Glykolidgehalts mit der Zeit ab. Durch den Einsatz von Dilactid oder Caprolacton-Einheiten ändert sich die Abbaubarkeitsrate im
15 Körper der erfindungsgemässen Polymere nicht.

Trotz des relativ hohen Digylkolid- oder Glykolid/Lactid/Caprolacton-Gehalts bildet das erfindungsgemässe Blockcopolymer phasensegregierte kristalline Domänen im festen Polymer aus, die die
20 mechanischen Eigenschaften des erfindungsgemässen Blockcopolymers massgeblich bestimmen, wie zum Beispiel die gute Festigkeit, die Sprödigkeit, sowie die erhöhte Bruchdehnung und Bruchspannung.

Die physikalischen Eigenschaften solcher Blockcopolymere
25 werden durch das Massenverhältnis der kristallinen und der amorphen Polymeranteile massgebend gesteuert. Bevorzugt ist dabei ein kristalliner Anteil von 5 bis 50%. Durch das Diol ist die Menge der kristallinen Komponente, die einen massgebend Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften
30 hat, freier wählbar, da die Abbaurate auch durch das Diol gesteuert werden kann.

Die erfindungsgemässen Blockcopolymere und Diole sind

ausgesprochen gut löslich in organischen Lösungsmitteln wie Dioxan, chlorierten Lösungsmitteln, DMSO etc. und haben den besonderen Vorteil, dass ihre physikalischen, chemischen und biologischen Eigenschaften durch die Anzahl
5 der Diglycolid/Dilactid/Caprolacton-Einheiten innerhalb eines breiten Spektrums eingestellt werden können. So können die erfindungsgemässen Blockcopolymere und Dirole den jeweils spezifischen Verwendungen angepasst werden.

Die Blockcopolymere können durch Copolymerisation mit
10 weiteren niedermolekularen Verbindungen modifiziert werden. Diese copolymerisierten Verbindungen weisen eine oder mehrere funktionellen Gruppen auf. Bei diesen funktionellen Gruppen kann es sich um geschützte oder ungeschützte reaktive Gruppen handeln, oder um Gruppen,
15 die den Diolen bestimmte Verwendungseigenschaften verleihen. Beispielsweise können diese niedermolekularen Verbindungen die Verwendung der Blockcopolymere als Röntgenkontrastmittel oder in anderen diagnostischen Verfahren wie CT und MRI als Mittel zur Kontrasterhöhung
20 ermöglichen. Wenn es sich bei den funktionellen Gruppen um reaktive Gruppen handelt, ermöglichen sie eine kovalente Bindung von Wirkstoffen an das erfindungsgemässe Blockcopolymer. Bei solchen Wirkstoffen handelt es sich beispielsweise um Diagnostika, wie Kontrastmittel,
25 pharmazeutische Wirkstoffe, Peptide, Proteine, etc. Besonders geeignete niedermolekulare Comonomere sind Diatrizoesäure-mono-glycerylester; 10,11-Dihydroxyundecansäure; Phenacyl-10,11-dihydroxyundecanoat; 2,2-Bis-(hydroxymethyl)-propionsäure; Phenacyl-bis-
30 (hydroxymethyl)-propionat. Dem Fachmann ist bekannt, wie solche Wirkstoffe kovalent an das Diol gebunden werden können.

Eine weiter wichtige Eigenschaft des erfindungsgemässen

Diols oder der Blockcopolymere sind ihre thermoplastische Verarbeitbarkeit. Im allgemeinen sind sie bei Temperaturen zwischen 80°bis 200°, vorzugsweise zwischen 100°und 150°, verarbeitbar. Die Verarbeitung kann entsprechend nach
5 bekannten Verfahren durch Extrusion und Blasen oder Spritzgiessen erfolgen. Folien sind auch durch Verpressen herstellbar. Diese thermoplastische Verarbeitbarkeit bringt für die medizinischen Implantate den Vorteil der Anpassbarkeit der Form und Grösse des Implantates.
10 Weiterhin kann chirurgisches Nahtmaterial daraus entsprechend verschweisst werden, was den Verzicht auf das komplizierte Verknüpfen ermöglicht.

Die Implantate können auch in Form eines Rohres vorliegen. Unter einem Rohr werden auch Schläuche verstanden. Die
15 Rohre können runde, eliptische und mehreckige Querschnitte aufweisen, wobei innerhalb eines Rohres auch mehrere Kanäle angeordnet sein können. Bei den erfindungsgemässen Implantaten kann eine Neubildung einer funktionellen Gefässwand oder eines Nervs erfolgen. Durch einen Überzug
20 mit funktionellen Gefässzellen kann ein thrombotischer Verschluss in der Langzeitanwendung vermieden werden, d.h. das biokompatible Polymer kann durch neue körpereigene Zellen mit der Zeit substituiert werden. Für bestimmte Verwendungen kann das Implantatmaterial eine poröse
25 Struktur aufweisen. Es kann auch Kapselform zur Aufnahme von pharmazeutischen Wirkstoffen oder Diagnostika auch in Form von Partikeln aufweisen.

Nachfolgend werden einige Verwendungen der erfindungsgemässen Diole und der Blockcopolymere im
30 medizinischen Bereich aufgeführt. Selbstverständlich sind weiter Verwendungen möglich.

- Rohrförmige Strukturen (Gefässersatz, Luftröhrenersatz,

- Ersatz anderer biologischen Rohrstrukturen) in fester, spiralförmiger, flexibler, expandierbarer, selbstexpandierender, geflochtener und gewirkter Form, die entsprechend dem biologischen und funktionellem Bedarf, an der Innen- respektive Aussenseite physikalisch und pharmakologisch adäquat strukturiert oder beschichtet sein können. Die pharmakologischen Substanzen werden entweder durch Absorption oder kovalente chemische Bindung am Diol oder am Blockcopolymer festgehalten. Ebenso eignen sich die Implantatmaterialien zur Herstellung von Stents (starr, expandierbar, selbstexpandierend) für Gefäße oder andere biologische Röhrenstrukturen (Oesophagus, Gallenwege, Harnwege).
- 15 - Folienförmige Strukturen (Wundabdeckung, Membranoxygenatoren, Hornhautersatzgrundlage etc.) können ebenfalls mit dem erfindungsgemässen Diol oder dem Blockcopolymer hergestellt werden.
 - Fadenförmige Strukturen als chirurgisches Nahtmaterial und zur Verarbeitung zu gewobenen, geflochtenen oder gewirkten Strukturen.
 - Clipförmige oder klammerförmige Strukturen für Klammerngeräte oder Klammern zum Unterbinden kleiner Blutgefäße und Ausnützung der thermoplastischen Eigenschaften zum Verschluss.
 - Feste bis gelartige oder poröse Strukturen als Matrix für die Herstellung von einfachen oder zusammengesetzten biologischen Geweben *in vitro* (Tissue engineering *in vivo*), Anwendung in der topischen Wundbehandlung.
 - 30 - Prekonditionierte Platzhalter für Hautersatz, Fettgewebe, Sehnen, Knorpel und Knochen, Nerven etc.).

- Polymere Strukturen, die auf Grund der physikalischen respektive biologischen Ladungseigenschaften und physikalischen Strukturen (Schäume, Gel, Mikro- und Nanosphären) und der Oberflächenstruktur, die Abgabe 5 therapeutischer (Hormone, Medikamente) oder kosmetischer (Liposomen, Proteine, Vitaminen) Substanzen über innere anatomische Strukturen oder über Haut ermöglichen.
- Mittel aus dem erfindungsgemässen Material zur Verödung von Varikocelen, Varicen der Beine (Oesophagusvarizen) 10 oder von gastroindestinalen Blutungsquellen (endoskopisch oder transvaskulär).
- Formkörper, die in geeigneter Form und Beladung mit bioaktiven Substanzen die reversible oder irreversible Antikonzepktion durch Blockierung (Ovidukt, Duktus 15 spermaticus) ermöglichen.
- Künstliche Gehörknöchelchen (Ossicles) und künstliche Herzklappen, Aorten und kardiovaskuläre Gefässe.

Das erfindungsgemässe Diol oder Blockcopolymer kann ausserdem als Grundlage für Züchtung von Hornhautzellen 20 auf Folien zur Transplantation als Hornhautersatz verwendet werden. Ausserdem sind weitere Verwendungsmöglichkeiten in entsprechenden physikalischen und oder biologischen Form in den medizinischen Dental-, Mikro- oder Nanotechnologien.

25 Die erfindungsgemässen Diole sind in *in vitro* Zellkulturen mit Makrophagen und Fibroblasten auf Grund der Beobachtung von Zelladhäsion, Zellwachstum, Zellvitalität und Zellaktivierung sowie der Produktion von extrazellulären Proteinen und Zytokinen äusserst biokompatibel.

30 Ausser im medizinischen Bereich sind die erfindungsgemässen Polymere geeignet als Verpackungs-

materialien und als Baumaterial.

Nachfolgend wird die Erfindung anhand von Beispielen weiter veranschaulicht.

5

Beispiel 1

Herstellung von α,ω -Dihydroxy [oligo(3-(R)-
-hydroxybutyrat)-ethylen-oligo(3-(R)-
-hydroxybutyrat)] durch Transesterifizierung von Poly[(R)-
10 3-hydroxybutyrat] mit Ethylenglykol.

1055g. Poly[(R)-3-hydroxybutyrat] / Biopol (ICI) werden
unter N₂ in 3 l Diglyme bei 140° C gelöst. Dann werden
246 g Ethylenglykol und 5.21 g Dibutylzinndilaurat (Kat.)
15 zugegeben. Nach einer Stunde wird 1.5 g (125°C) und nach
weiteren 2.5 Stunden nochmals 1.2 g Katalysator zugesetzt.
Der Abbau wird durch GPC Messungen ständig verfolgt und in
Intervallen von 1 h werden zusätzliche 0,6 g Katalysator
zugesetzt bis das angestrebte Molekulargewicht des
20 Abbauprodukts erreicht ist. Kontrolle des
Molekulargewichtes durch GPC. Der Abbruch des Abbaus
erfolgt durch Ausfällen des Polymers in 10 l Wasser.

Das abgebaute Oligomer wird abfiltriert und insgesamt 5
25 mal in ca. 6 bis 7 l dest. Wasser aufgeschlämmt und nach
20 h wieder abfiltriert. Nach dem letzten Waschgang wird
das körnige Oligomer während einer Stunde trocken gesaugt
und danach in 2 grosse Kristallisierschalen zuerst im
Trockenschank bei 50°C im Vakuum getrocknet. Danach im

- 14 -

Hochvakuum (10^{-2} bar) für 30 Stunden am Trockenschrank bei 60°C weitergetrocknet.

Das trockene Oligomer wird anschliessend in
5 Methylenchlorid gelöst, so dass eine 30-35% Lösung resultiert. Die leicht erwärmte Lösung wird dann über ein Quarzsandbett auf einer Glasfilternutsche filtriert. Das Filtrat wird chromatographisch über ein Kieselgel 60 - Säule gereinigt.

10

Säulenhöhe ca. 15 cm, Durchmesser 3 cm. Das Filtrat wird aufkonzentriert, bis Oligomere bei 35°C auszufallen beginnen. Dann wird die Lösung (4,5 l) wurde in 10 l Petrolether 30/50 gegossen, so dass das Oligomer ausfällt.

15

Der Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute = 86 % Oligomer ($M_n = 2450$)

20 Beispiel 2

Synthese von α,ω -Dihydroxy[oligo-3-(R)-hydroxybutyrat-stat-glycolid)- ethylen-oligo- (3-(R)-hydroxybutyrat-stat-glycolid)]

25

Die Transesterifizierung von α,ω -Dihydroxy[oligo-3-(R)-hydroxybutyrat)- ethylen-oligo- (3- (R)-hydroxybutyrat)] mit Diglycolid wurde in einem ölbeheizten doppelwandigen 350 ml Reaktor, der mit einem Temperaturfühler, Kapillare
30 für Stickstoff als Schutzgas und einem Rückflusskühler auf

einem Tropftrichter mit Druckausgleich bestückt war, durchgeführt. Der Tropftrichter wurde mit Molekularsieb A4 gefüllt. Als Lösungsmittel diente Diglym oder Xylol oder andere hochsiedende inerte Lösungsmittel. Es wurde
5 aufgeheizt bis die gewünschte Reaktionstemperatur von 140°C im Reaktor erreicht wurde. Die gewünschte Menge des Diglykolid wurde in trockenem Diglym gelöst und mittels einer Dosierpumpe in der gewünschten Menge pro Zeiteinheit langsam zum Reaktorinhalt zugegeben. Der Katalysator
10 Dibutylzinndilaureat wurde zu Beginn der Glykolidzugabe in den Reaktor gegeben. Die Menge des zugegebenen Katalysators lag zwischen 0 - 10 Gew% bezogen auf das Diglykolid. Die gesamte Reaktionsdauer wurde in einigen Versuchen im Vergleich zur Glykolidzugabezeit erhöht, um
15 den Glykolideinbau quantitativer zu bekommen. Die Reaktionstemperatur betrug 140°C, bei E7 130°C und E8 120°C. Nach der Reaktion wurde das Polymer in der 5-fachen Menge n-Hexan gefällt, abfiltriert und getrocknet.

20 Reinigung von Dihydroxy[oligo-3-(R)-hydroxybutyrat-stat-glycolid)- ethylen-oligo-(3-(R)- hydroxybutyrat-stat-glycolid)] : Sinkt das Verhältnis bei der Transesterifikation von eingesetzten 3-(R)-hydroxybutyrat-einheiten/ Glykolateinheiten unter einen
25 Wert von ca 3, so entsteht gegen das Ende der Transesterifikation im Reaktionsgemisch eine leichte Trübung, die auf die Entstehung unlöslicher Oligoglykole zurückgeführt werden kann. Das Polymer kann auf folgende Weise von diesen Teilen, dem Katalysator DBTL und von
30 Diglykolid gereinigt werden:
25 g Rohpolymer werden in einem Soxhlet mit Kühlmantel unter Kühlen auf 18°C während 6h mit Methanol extrahiert und danach im Vakuum getrocknet. Anschliessend wird das

Polymer im gleichen gekühlten Soxhlet mit trockenem Methylenchlorid extrahiert und mit der fünffachen Menge trockenem Methanol gefällt und am Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 86% des Rohpolymers.

5

Tab. 1 Reaktionsbedingungen

| Proben- bezeichn ung | PHB-diol [g] | Glykolid [g] | Zugabe - menge [g/h] | Zugabe - menge [%/h] | Zugabe- zeit [h] | Reaktions- - dauer [h] | Diglym [ml] |
|----------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------|---------------------------------|----------------|
| E1 | 20.04 | 2.08 | 0.12 | 5.8 | 17.8 | 23.5 | 170 |
| E2 | 20.04 | 2.08 | 0.17 | 8.2 | 12.0 | 12.0 | 170 |
| E3 | 19.73 | 4.2 | 0.35 | 8.3 | 11.0 | 18.0 | 170 |
| E4 | 20.07 | 6.66 | 0.36 | 5.4 | 18.5 | 18.5 | 170 |
| E5 | 20.04 | 6.64 | 0.3 | 4.5 | 22.0 | 22.0 | 170 |
| E6 | 100.02 | 33.75 | 1.02 | 3.0 | 33.0 | 44.0 | 340 |
| E7 | 150.36 | 50.25 | 1.26 | 2.5 | 40.0 | 62.0 | 400 |
| E8 | 20.8 | 5.4 | 0.34 | 6.8 | 16.0 | 33.5 | 200 |

Tabelle 2: Zeitlicher Verlauf von Experiment 2

| Proben- bezeichnung g | Zeit der Probenent- nahme nach Reaktions- beginn | Zugefügte Glykolid- menge be- zogen auf Total [%]* | Maximales Verhältnis 3-(R)- hydroxy- butyrat/ Glykolat im Polymer | Gefundenes Verhältnis 3-(R)- hydroxy- butyrat/ Glykolat im Polymer | Glykolat- umsatz [%] | Anteil von transesteri- fizier- tem Glykolid in Blöcken von 3 und mehr Einheiten [%] |
|-----------------------------|--|---|---|--|----------------------------|---|
| E 8.1 | 6.0 | 40 | 6.2:1 | 22:1 | 20 | 20 |
| E 8.2 | 8.5 | 50 | 4.9:1 | 10:1 | 49 | 23 |
| E 8.3 | 14.5 | 88 | 2.8:1 | 5.7:1 | 50 | 33 |
| E 8.4 | 16.0 | 100 | 2.5:1 | 4:1 | 63 | 47 |
| E 8.5 | 33.5 | | 2.5:1 | 4:1 | 63 | 33 |

5

Beispiel 3

- 10 Herstellung von Poly[poly[α,ω -dihydroxy[oligo-3-(R)-
hydroxybutyrat-stat-glycolid)-ethylen-oligo-(3-(R)-
hydroxybutyrat-stat-glycolid)]]-alt-2,2,4-
trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat]-co-poly[α,ω -
diydroxy[oligo-glykolid-ran- ϵ -caprolactone)-ethylen-
15 (oligo-glykolid-ran- ϵ -caprolactone)]]-alt-2,2,4-
trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat].

Die Polymerisation wurde in einem ölbeheizten
doppelwandigen 1000 ml Reaktor, der mit einem

Temperaturfühler, Kapillare für Stickstoff als Schutzgas und einem Rückflusskühler auf einem Tropftrichter mit Druckausgleich bestückt war, durchgeführt. Der Tropftrichter wurde mit Molekularsieb A4 gefüllt. Der Reaktor wurde mit 400 ml 1,2-Dichlorethan und 31,3 g Dihydroxy[oligo-3-(R)-hydroxybutyrat-stat-glycolid)-ethylen-oligo-(3-(R)-hydroxybutyrat-stat-glycolid)] , $M_n = 2440$, Produkt aus E7, beschickt und aufgeheizt, bis das Lösungsmittel in den Kühler aufgestiegen war und über das Molekularsieb rückflussierte. Es wurde rückflussiert, bis das Lösungsmittel auf unter 20 ppm getrocknet war. Dann wurden 46,25 g Dihydroxy[oligo-glykolid-ran-ε-caprolactone)-ethylen-(oligo-glykolid-ran-ε-caprolactone)] $M_n = 1320$ (3-(R)-hydroxybutyrat/glycolat = 1:1) und 10,01 g 2,2,4- und 1,4,4-Trimethylhexamethylenendiisocyanat, Isomerengemisch, zugefügt. Als Katalysator wurden 100 µl Dibutylzinndilauret zugegeben. Die Polymerisation wurde bei 85°C während 5 Tagen durchgeführt. Während dieser Reaktionsdauer wurde die Reaktion mittels GPC und Infrarotspektroskopie verfolgt. Nach dem dritten Reaktionstag wurden noch weitere 5 Gew.% des amorphen Diols in mehreren Schritten zugesetzt bis das Molekulargewicht unverändert blieb und im IR die Isocyanatbande vollständig verschwunden war. Die Polymerisation wurde durch Ausfällen des Polymers in der fünffachen Menge von kaltem Methanol abgebrochen. Das Polymer wurde abfiltriert und am Vakuum getrocknet.

Beispiel 4

Hydrolytischer Abbau von Poly[poly[α,ω -dihydroxy[oligo-3-(R)-hydroxybutyrat-stat-glycolid)-ethylen-oligo-(3-(R)-hydroxybutyrat-stat-glycolid)]-alt-2,2,4-trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat]-co-poly[α,ω -dihydroxy[oligo-glykolid-ran- ϵ -caprolactone)-ethylen-(oligo-glykolid-ran- ϵ -caprolactone)]-alt-2,2,4-trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat] im Vergleich zum Referenzpolymer Poly[poly[α,ω -Dihydroxy[oligo-3-(R)-hydroxybutyrat)-ethylen-oligo-(3-(R)-hydroxybutyrat)]-alt-2,2,4-trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat]-co-poly[α,ω -dihydroxy[oligo-glykolid-ran- ϵ -caprolactone)-ethylen-(oligo-glykolid-ran- ϵ -caprolactone)]-alt-2,2,4-trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat]
 Glycolid/ ϵ -caprolactone = 1/1 molar ; PHB/glykolid-Diol aus Experiment 1.

Der Einfluss des Glykolid modifizierten PHB-diols auf die Abbaurrate wurde bezüglich eines strukturell analogen Polymers mit unmodifiziertem PHB-diol ermittelt. Die Abbauprobeversuche wurden am pulverförmigen Rohpolymer und an Polymerproben durchgeführt, die zuvor zu Filmen und offenporigen Schäumen (Porengrösse ca 50 - 300 μ m) verarbeitet wurden.

Vom Polymer aus Beispiel 2 und dem Referenzpolymer wurden je 3 Schaum- und 3 Pulverproben sowie 20 Filmproben angesetzt. Die Einwägen lagen zwischen 0,1 und 1 g. Die Proben wurden in verschliessbaren Plastikgefässen in 40 ml destilliertem Wasser bei 37°C, über einen Zeitraum von bis zu 88 Tagen gelagert. Zur Vermeidung des Algenwachstums wurden 40 mg Natriumazid zu jeder Probe gegeben. Für die

Molmassenbestimmung ist in Abständen von einem Tag bis zu drei Wochen abwechselnd aus den drei Kolben, jeweils vom Schaum und Pulver eine kleine Materialmenge entnommen, in Vakuumschrank bei Raumtemperatur getrocknet und die Molmasse mittels GPC bestimmt worden. Für die Zugversuche wurden jeweils 5 Folien entnommen, die im Vakuumschrank bei Raumtemperatur getrocknet wurden, Die Filmproben wurden durch Spannungs- Dehnungsmessungen charakterisiert. Je 5 Filme sowie Schaum und Pulverproben der Ausgangsprodukte sind bei Beginn des Abbaubversuches getestet worden (Figur 1).

Tabelle 3: Abnahme der Molmasse von Schaum und Pulver mit Exponentialfunktion als Trendlinie

| Probenbezeichnung | Halbwertszeit [d] |
|-------------------|-------------------|
| Polymer-Schaum | 8.9 |
| Referenz-Schaum | 19.5 |
| Polymer-Pulver | 8 |
| Referenz-Pulver | 18 |

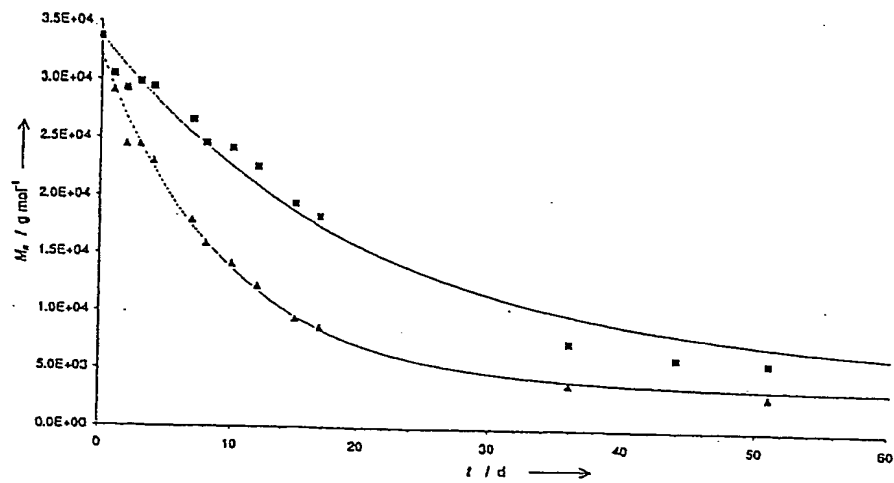
Patentansprüche

1. Biokompatibles Blockcopolymer mit mindestens zwei chemisch verschiedenen Blockbausteinen erhältlich durch lineare Polykondensation von einem Diol mit
5 einer Komponente ausgewählt aus der Gruppe von dem gleichen Diol, einem α,ω -Dihydroxy-polyester oder einem α,ω -Dihydroxy-polyether in Anwesenheit von Diisocyanat, Disäurehalogenid oder Phosgen, wobei das Diol erhältlich ist durch
10 Transesterifikation von α,ω -Dihydroxy-[oligo(3-(R)-hydroxybutyrat)-ethylen-oligo-3-(R)-hydroxybutyrat) mit Diglycolid und/oder Dilactid und/oder Caprolacton oder Mischungen davon ,
der α,ω -Dihydroxy-polyester durch Transesterifikation
15 von Poly-(R)-hydroxyvaleriansäure oder deren Copolymeren mit 3-Hydroxyvaleriansäure mit Ethylenglykol erhältlich ist,
der α,ω -Dihydroxy-polyether ausgewählt ist aus der Gruppe von α,ω -Dihydroxy-poly(oxytetra-methylen),
20 α,ω -Dihydroxy-poly(oxyethylen) und Copolymeren von Ethylenglykol und Propylenglykol.
2. Biokompatibles Blockcopolymer gemäss Anspruch 1, wobei das Blockcopolymer Poly[poly[α,ω -Dihydroxy-
25 [oligo(3-(R)-hydroxybutyrat)-stat-glycolid)-ethylen-oligo-(3-(R)-hydroxybutyrat-stat-glycolid)]alt-2,2,4-trimethylhexamethylen-1,6-diisocyanat]-co-
poly[dihydroxy[oligo-glykolid-ran- ϵ -caprolacton)-ethylen-(oligo-glykolid-ran- ϵ -caprolacton)]alt-2,2,4-
30 trimethylenhexaethylen-1,6-isocyanat] ist.

3. Biokompatibles Blockcopolymer nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es biologisch abbaubar ist.
- 5 4. Biokompatibles Blockcopolymer nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es im menschlichen und im tierischen Körper abbaubar ist.
- 10 5. Biokompatibles Blockcopolymer nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es thermoplastisch verarbeitbar ist.
6. Biokompatibles Blockcopolymer einem der vorangehenden Ansprüche, erhältlich durch lineare Cokondensation mit weiteren niedermolekularen Verbindungen mit zusätzlichen funktionellen Gruppen.
- 15 7. Biokompatibles Blockcopolymer nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass es chemisch gebundene pharmazeutische Wirkstoffe oder Diagnostika enthält.
- 20 8. Formkörper, enthaltend ein biokompatibles Blockcopolymer nach einem der vorangehenden Ansprüche.
9. Medizinisches oder tiermedizinisches Implantat, enthaltend ein biokompatibles Blockcopolymer nach einem der vorangehenden Ansprüche.
- 25 10. Implantat nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass es eine poröse Struktur aufweist.
11. Implantat nach einem der Ansprüche 9 oder 10 in Form eines Rohres mit einem oder mehreren Kanälen.
12. Implantat nach einem der Ansprüche 9 oder 10 in Form einer Herzklappe.
- 30 13. Chirurgisches Hilfsmittel, bestimmt zur Anbringung im

und am menschlichen oder tierischen Körper, enthaltend das biokompatible Blockcopolymer gemäss einem der vorangehenden Ansprüche.

14. Diol gemäss Anspruch 1, erhältlich durch
5 Transesterifikation von α,ω -Dihydroxy-[oligo(3-(R)-hydroxybutyrat)-ethylen-oligo-(3R)-hydroxybutyrat) mit Diglycolid.
15. α,ω -Dihydroxy-[oligo(3-R-hydroxybutyrat)-stat-glycolid)-ethylen-oligo-(3R)-hydroxybutyrat-stat-glycolid) als Diol nach Anspruch 14.
10
16. Verfahren zur Herstellung eines Diols nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass α,ω -Dihydroxy-[oligo(3-R-hydroxybutyrat)-ethylen-oligo-3-(R)-hydroxybutyrat) mit Diglycolid und/oder Dilactid
15 und/oder Caprolacton oder Mischungen davon umgesetzt wird.
17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt wird.
- 20 18. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, dass zur Reinigung das Diol in Methylenchlorid gelöst wird und Verunreinigungen abgetrennt werden.

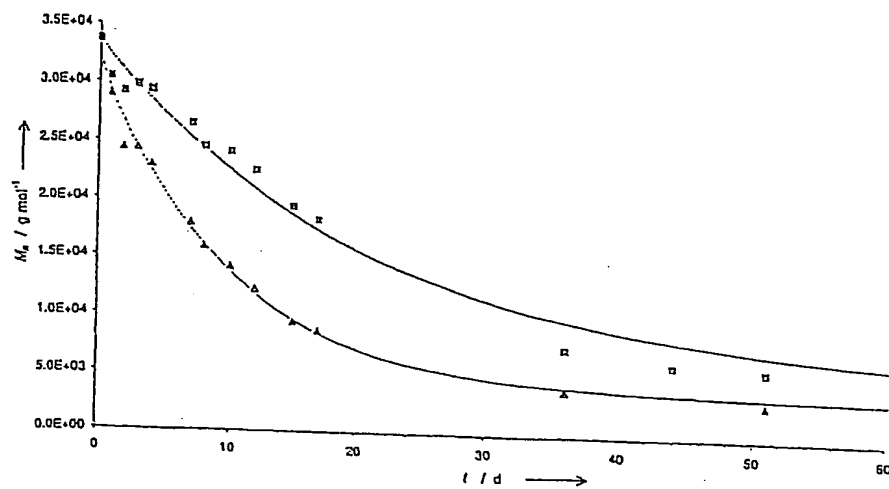


Abnahme der Molmasse des Pulvers in Abhängigkeit der Lagerung in Wasser

▲ Polymer mit Trendlinie

■ Referenzpolymer mit Trendlinie

Figur 1



Abnahme der Molmasse des Pulvers in Abhängigkeit der Lagerung in Wasser

▲ Polymer mit Trendlinie

■ Referenzpolymer mit Trendlinie

Figur 2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/007344

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61L27/18 A61L31/06 A61L17/10 A61L17/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X | EP 0 696 605 A (UHLSCMID GEORG K ; SUTER ULRICH W (CH); NEUENSCHWANDER PETER (CH)) 14. Februar 1996 (1996-02-14) das ganze Dokument | 1-18 |
| A | EP 0 552 896 A (TAKASAGO PERFUMERY CO LTD) 28. Juli 1993 (1993-07-28) das ganze Dokument | 1-18 |
| A | DE 42 24 401 A (PHARMATECH GMBH) 27. Januar 1994 (1994-01-27) Seite 1 - Seite 4 | 1,6,7 |
| A | EP 0 295 055 A (YISSUM RES DEV CO) 14. Dezember 1988 (1988-12-14) Ansprüche | 1 |
| | ----- -/- | |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Stehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. November 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/11/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Böhm, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/007344

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A | <p>US 4 281 077 A (HIRZY J WILLIAM) 28. Juli 1981 (1981-07-28) Spalte 2, Zeilen 27-66 Ansprüche</p> <p>-----</p> | 1 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/007344

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP 0696605 | A | 14-02-1996 | AT 196486 T 15-10-2000 |
| | | DE 59508729 D1 26-10-2000 | |
| | | EP 0696605 A1 14-02-1996 | |
| | | JP 3126637 B2 22-01-2001 | |
| | | JP 8059811 A 05-03-1996 | |
| | | US 5665831 A 09-09-1997 | |
| EP 0552896 | A | 28-07-1993 | JP 2884123 B2 19-04-1999 |
| | | JP 5194697 A 03-08-1993 | |
| | | DE 69311144 D1 10-07-1997 | |
| | | DE 69311144 T2 04-12-1997 | |
| | | EP 0552896 A1 28-07-1993 | |
| | | US 5352763 A 04-10-1994 | |
| DE 4224401 | A | 27-01-1994 | DE 4224401 A1 27-01-1994 |
| EP 0295055 | A | 14-12-1988 | IL 82834 A 05-11-1990 |
| | | CA 1329854 C 24-05-1994 | |
| | | EP 0295055 A2 14-12-1988 | |
| | | JP 1195862 A 07-08-1989 | |
| | | US 4826945 A 02-05-1989 | |
| US 4281077 | A | 28-07-1981 | US 4212957 A 15-07-1980 |
| | | US 4210730 A 01-07-1980 | |
| | | EP 0038392 A1 28-10-1981 | |
| | | US 4273890 A 16-06-1981 | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2004/007344

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61L27/18 A61L31/06 A61L17/10 A61L17/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | EP 0 696 605 A (UHLSCMID GEORG K ;SUTER ULRICH W (CH); NEUENSCHWANDER PETER (CH)) 14 February 1996 (1996-02-14) the whole document | 1-18 |
| A | EP 0 552 896 A (TAKASAGO PERFUMERY CO LTD) 28 July 1993 (1993-07-28) the whole document | 1-18 |
| A | DE 42 24 401 A (PHARMATECH GMBH) 27 January 1994 (1994-01-27) page 1 - page 4 | 1,6,7 |
| A | EP 0 295 055 A (YISSUM RES DEV CO) 14 December 1988 (1988-12-14) claims | 1 |
| | -/- | |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 November 2004

Date of mailing of the international search report

26/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Böhm, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/007344

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A | US 4 281 077 A (HIRZY J WILLIAM) 28 July 1981 (1981-07-28) column 2, lines 27-66 claims ----- | 1 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/007344

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0696605 | A | 14-02-1996 | AT 196486 T | 15-10-2000 |
| | | | DE 59508729 D1 | 26-10-2000 |
| | | | EP 0696605 A1 | 14-02-1996 |
| | | | JP 3126637 B2 | 22-01-2001 |
| | | | JP 8059811 A | 05-03-1996 |
| | | | US 5665831 A | 09-09-1997 |
| EP 0552896 | A | 28-07-1993 | JP 2884123 B2 | 19-04-1999 |
| | | | JP 5194697 A | 03-08-1993 |
| | | | DE 69311144 D1 | 10-07-1997 |
| | | | DE 69311144 T2 | 04-12-1997 |
| | | | EP 0552896 A1 | 28-07-1993 |
| | | | US 5352763 A | 04-10-1994 |
| DE 4224401 | A | 27-01-1994 | DE 4224401 A1 | 27-01-1994 |
| EP 0295055 | A | 14-12-1988 | IL 82834 A | 05-11-1990 |
| | | | CA 1329854 C | 24-05-1994 |
| | | | EP 0295055 A2 | 14-12-1988 |
| | | | JP 1195862 A | 07-08-1989 |
| | | | US 4826945 A | 02-05-1989 |
| US 4281077 | A | 28-07-1981 | US 4212957 A | 15-07-1980 |
| | | | US 4210730 A | 01-07-1980 |
| | | | EP 0038392 A1 | 28-10-1981 |
| | | | US 4273890 A | 16-06-1981 |